

# 2001 年諾貝爾化學獎簡介

蔡蘊明譯自諾貝爾獎委員會公佈給大眾之新聞稿：

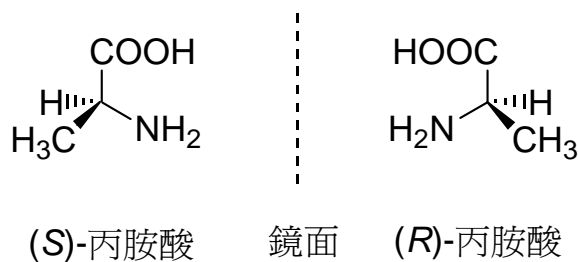
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/popular.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/popular.html)

今年的諾貝爾化學獎是由三位科學家共同獲得，一位是曾在美國聖路易的孟山都(Monsanto)公司工作的諾爾斯(William S. Knowles)，另一位是日本名古屋大學的野依良治(Ryoji Noyori)，以及美國聖荷拉的斯克里普斯(Scripps)研究所的夏普勒斯(K. Barry Sharpless)。得獎的原因主要是由於他們在催化性的不對稱合成上的貢獻，他們的成就對於學術的研究，新藥物及材料的發展是非常重要的，並且應用在許多藥物以及具生物活性的化合物之工業合成上。以下簡介這個研究領域的一些背景資料，以及三位得獎者在這方面的貢獻。

## 鏡像的催化反應

### 掌性的分子

今年的諾貝爾化學獎，是與掌性(chiral)的分子如何用在加速以及控制重要的化學反應有關。許多的生化分子就好像人的手一般，具有鏡像的性質，中文有時亦稱之為手性，而英文的 chiral 就是從希臘文的“手”演變而來的。拿一個常見的胺基酸——丙胺酸(alanine)為例(圖一)，它具有兩種可能的結構，一個稱為(S)-丙胺酸，另一個則稱為(R)-丙胺酸，二者呈鏡像的關係，就好像兩隻手掌的關係一樣，這兩個分子不論我們如何在空間中旋轉它們，它們的結構都無法完全重合在一起，就如同左手與右手互為鏡像，但兩隻手沒有辦法完全重合，任何人都可以輕易區別左手和右手的，顯然的在圖一中的兩個結構在三度空間中的位置安排是不一樣的，其主要的原因在於中心位置的碳原子上接有四個不同的基團，H、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、COOH，而且這四個基團位於一個正四面體的四個角落，圖一中 NH<sub>2</sub> 及 COOH 與碳之間的鍵結以一個實線代表其位於紙面上，而粗黑的鍵代表是伸出紙面的，而虛線則是代表該鍵是伸入紙背的，這是化學家在紙上常用的表示方式。早在 1874 年，荷蘭化學家 J. H. Van't Hoff 與法國化學家 J. A. Le Bel 各自獨立的發現，一個飽和的碳上所接的四個基團，在空間中是採取一個正四面體的四個角落位置。



圖一 丙胺酸的兩個鏡像異構物

以上所提的兩種丙胺酸結構也稱為鏡像異構物或掌性異構物，在實驗室中運用尋常的方法合成丙胺酸時將會得到這兩種丙胺酸的混合物，其中一半是(S)-丙胺酸，另一半則是(R)-丙胺酸，這是因為多半合成的方法都是具有鏡面對稱性的，因而導致得到相同量的鏡像異構物。所謂“不對稱合成”就是要想辦法利用合成的方法，使得製造出一對鏡像異構物時其中的某一個較多，其重要性何在？讓我們回到自然界來尋求這個答案。

### 自然界是具有掌性的

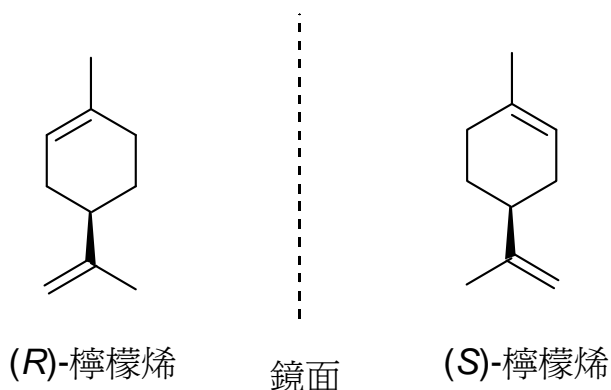
我們或許會認為，一個掌性化合物的兩個對掌結構在自然界中出現的或然率應該是相同的，因為產生

它們的反應應該是對稱的，但是當我們仔細的看一看細胞內的化合物時，很明顯的會發現，其實大自然只用兩個對掌結構中的某一個，這也就是為什麼不論草食或肉食的所有生物中的胺基酸，以及由之所構成的胜肽，酵素與其它的蛋白質，只有一種鏡像的存在，其它的例子包括了醣類化合物，核酸如 DNA 及 RNA 等。

在細胞中的酵素與許多其它的受體(receptor)都是單一鏡像物，而且在細胞的運作上扮演重要的角色，這代表它們只喜歡與鏡像異構物中的某一個鏡像物結合，換言之這些受體是非常具有選擇性的，只有鏡像異構物中的其中之一才能像鑰匙與鎖一般的插入在受體的活性位置。由於一個掌性化合物的兩個對掌結構在細胞中可能具有不同的活性，因此我們在製造它們時必須能夠合成鏡像異構物中的某一個鏡像物。

### 藥物與檸檬的味道

大部份的藥都是掌性的分子，而藥物在細胞中會與某些受體結合，因此常常只需要一個鏡像異構物中的某一個鏡像，有些時候另一個鏡像物甚至於還會具有毒性，一個著名的例子就是「沙利竇邁 (thalidomide)」，這是在 1960 年代，孕婦為了避免孕吐而可以服用的一種藥物，它的一個鏡像物雖具有藥效，但另一個鏡像物卻會造成胚胎的受損，產生畸形兒。



圖二 (R)-檸檬烯具有柳橙的味道而(S)-檸檬烯是檸檬味

另舉一個差別不是那麼強烈的例子，就是檸檬烯，這是一個具有掌性的分子(圖二)，雖然看起來這兩個分子在結構上是很難區分的，但是我們的鼻子就能夠區別它們，其中一個具有檸檬的味道，另一個則具有柳橙的味道。

### 催化性的不對稱合成 — 這到底是什麼？

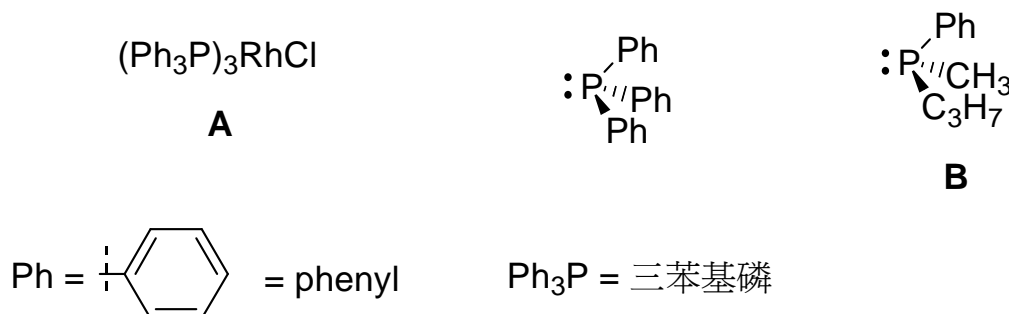
在工業上能大量的得到高純度的化合物是很重要的，為了這個原因，催化劑扮演了重要的角色，一個催化劑必須能增快反應速率，但其本身並不會被消耗。在過去數十年中，許多的研究集中在發展方法以合成對掌體中的某一個鏡像物，在一個合成中，反應物透過各種化學的方法轉化成為產物，今年諾貝爾化學獎得主們就發展了具有掌性的催化劑，以進行兩種有機化學中非常重要的反應 — 氫化與氧化。

### 諾爾斯的開拓性工作

在 1960 年代的初期，催化性的不對稱合成之可行性尚不清楚，意思就是說是否能催化一個不對稱的反應，使得某一個鏡像物的量能超過另一個。1968 年當諾爾斯在美國聖路易市的孟山都公司工作時得到了突破性的結果，他發現可以利用一個過渡族的金屬來製造一個單一鏡像的催化劑，同時這個催化劑能夠在反應時將其掌性移轉到產物中，而能得到一個單一鏡像的產物，他研究的反應是一個氫化反應，這種反應是將氫分子， $H_2$ ，加成到碳-碳的雙鍵上，一個催化劑分子就可以產生數以百萬計的某一

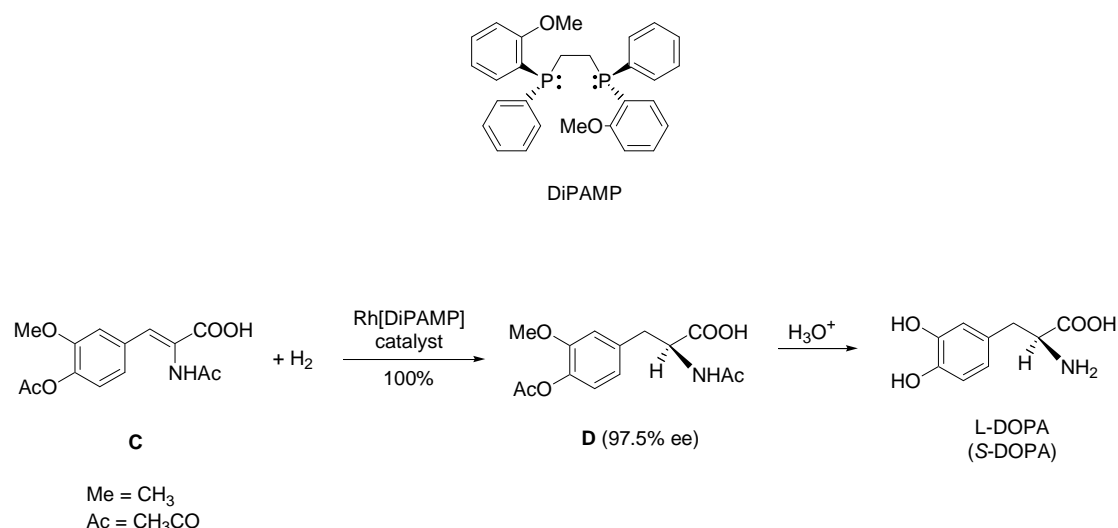
單一鏡像化合物分子。

諾爾斯的實驗乃基於在當時的數年前所發展的兩項重要研究成果，在 1966 年 Osborn 與 Wilkinson 發表了他們合成的一種可溶於有機溶劑的過渡族金屬錯合物(圖三 A)，此化合物能催化氫化的反應，在當時這是非常尖端的研究，不過他們所用的金屬錯合物並不具有掌性，該化合物的中心是一個銠金屬，上面接有四個配位基，包括了三個三苯基磷分子與一個氯原子。



圖三 諾爾斯將 A 中不具掌性的三苯基磷換成具有掌性的 B 然後作為不對稱氫化的催化劑

另一個諾爾斯所依據的發現是 Horner 與 Mislow 合成掌性磷化物的工作，例如圖三中的 B 化合物，諾爾斯的想法是假設能將 Osborn 與 Wilkinson 的催化劑中的三苯基磷配位基改換成單一鏡像的磷化物，或許就能製造出一個具有催化不對稱氫化反應能力之催化劑。當時諾爾斯第一次所使用的磷化物的鏡像純度並不高，但即使如此，雖說所得產物仍是一個鏡像異構物的混合體，但是其中的一個鏡像比另一個多出了 15%，換言之所謂的“鏡像超越值(ee)”為 15%。雖然這樣的鏡像超越值是不高的而且不具實用的價值，但重要的是這個結果證明了催化性的不對稱氫化反應是可行的。很快的，在這之後許多的化學家(如 Horner, Kagan, Morrison, 及 Bosnich)也得到了類似的結果，這些人共同開啓了這扇嶄新且刺激的大門，通入一個在學術上以及工業上極為重要的領域。



圖四 諾爾斯所發展的 L-DOPA 工業合成，其中化合物 C 作為起始物，不對稱氫化所得之 D 具有 97.5% 的鏡像超越值，進一步水解得到 L-DOPA。

### 頭一個工業上的催化性不對稱合成

諾爾斯的主要目標是在發展一個胺基酸 L-DOPA 的工業合成，這個化合物對於巴金森氏症具有療效，在測試了各種結構的單一鏡像的磷化合物之後，諾爾斯與其同僚很快的找到了一個有用的催化劑，能

合成具有高鏡像超越度的 L-DOPA。後來孟山都公司用在 L-DOPA 的工業合成上之單一鏡像的磷化合物是一雙牙的配位基 — DiPAMP (圖四)，這個與銻金屬所生成的錯合物能得到 100% 產率的 DOPA，其中 L-DOPA 的鏡像超越度為 97.5%，如此，諾爾斯在很短的時間內運用他的基礎研究成果，以及他人的研究發現，開拓了一條工業上合成此藥的方法，這是第一個催化性的不對稱合成工作，在這之後的許多其他工作者亦在此領域中不斷的研究。

### 掌性催化劑如何運作

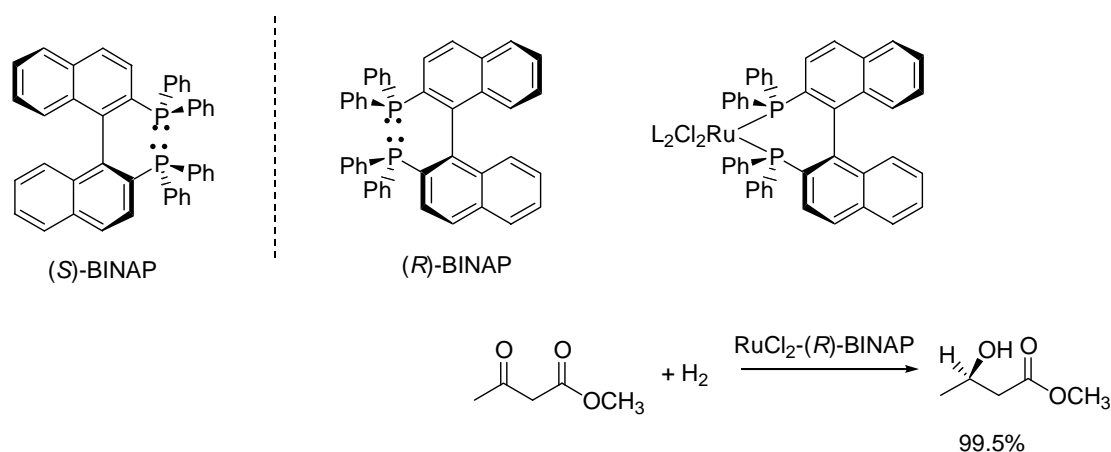
到底催化劑的分子在不對稱氫化中扮演什麼角色呢？無機化學家 J. Halpern 與其他的工作者的研究確立了這個反應的反應機構，像銻(圖四)這樣的過渡族金屬，上面接著單一鏡像的雙牙磷配位基，有能力同時與氫分子和雙鍵化合物錯合，所生成的錯合體繼續反應，導致氫分子加成到雙鍵上，然後所得到的掌性產物釋放出來，這是一個關鍵的步驟，造成原不具掌性的反應起始物透過掌性的催化劑而將掌性轉移到產物中，使得產物中的一個鏡像物比另一個要多，也就是說這樣的合成是不對稱的。

在氫化的階段所以能得到鏡像超越，是因為氫分子與雙鍵的兩面作用的速度不一樣，而從不同面加入氫分子會得到不同的鏡像物，這兩種路徑所經過的過渡狀態之間的關係不是鏡像，因此能量就不一樣，反應會透過能量較低的過渡狀態得到產物，導致某一鏡像物的超越，這樣的道理可以用握手來說明，一人的右手和另一人的右手相握是較一人的右手和另一人的左手相握來得緊密。

在發展一個較好的不對稱氫化反應的催化劑時，重點就在於如何增高這兩種過渡狀態的能量差異，差異越多，所得產物的鏡像超越值就越高。就工業上的運用而言，這方面的研究需求是很高的，因為在工業上，於經濟與環境的因素考量下，產生的副產物越少越好，在這個方向上的發展正是另一位得獎者野依良治的重要成就。

### 野依良治的廣泛性氫化催化劑

日本化學家野依良治進行了一系列廣而深的研究，進而發展出了在氫化反應中更具廣泛性而且更好的催化劑，他的研究所造成的影響是很大的。



圖五 由野依良治所發展的 BINAP 的兩個鏡像異構物示於左方，右方所示為一個酮的立體選擇性還原，酯官能基並未受到影響。

在 1980 年野依良治與其研究團隊發表了一篇論文，那是有關一個雙牙磷配位基 BINAP(圖五)的兩個鏡像異構物的合成方法，當這個雙牙配位基與銻金屬配位時，某些胺基酸的合成所得之鏡像超越值可高

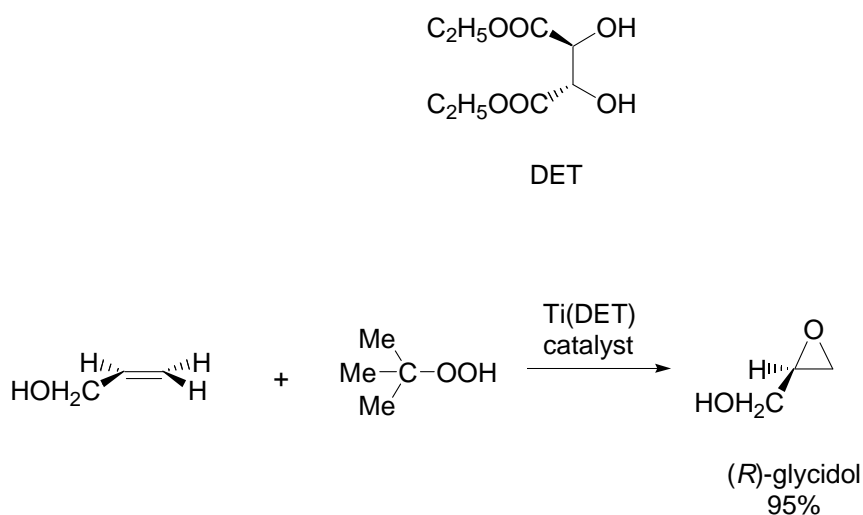
達 100%。自 1980 年初期，一家名為 Takasago International 的公司就利用 BINAP 來進行單一鏡像的香料 — 薄荷醇的工業合成。

不過野依良治也看到我們對更具廣泛實用性的催化劑之需求，他將銻，Rh(I)，改為另一個過渡族金屬鈦，Ru(II)，進而發現這是更成功的催化劑，這種 Ru(II)-BINAP 的錯合物能氫化更多型態的化合物以及氫化碳-碳雙鍵以外的官能基，這些反應常可得到高鏡像超越值以及高的產率，並可放大而運用在工業上。野依良治的 Ru-BINAP 可用在製造(R)-1,2-丙二醇，進一步用在一個抗生素 levofloxacin 的工業合成上，類似的反應也運用在一些其它的抗生素合成中。圖五中提供了一個酮的立體選擇性合成之實例。野依良治的催化劑在合成高附加價值的特用化學品、藥物、以及新材料的合成方面有高度的運用價值。

### 夏普勒斯的不對稱氧化反應

不對稱氫化的催化反應研究發展的同時，美國的夏普勒斯發展了掌性催化劑來催化另一種重要的反應 — 氧化反應。當氫化反應發生時，造成雙鍵的飽和，一個官能基等於被摧毀了，然而氧化反應卻可增加官能基，進而可以合成更複雜的化合物。

夏普勒斯體認到我們有不對稱氧化反應的高度需求，他也有些想法如何達成目的，他有數項重要的發現，在此僅用他的不對稱環氧化反應為例，在 1980 年，他成功的進行了一些實驗，導致發展出一種很實用的丙烯醇之不對稱催化性氧化反應，可以得到不對稱的環氧化物，這個反應運用過渡族金屬鈦與掌性的配位體搭配，能得到高鏡像超越值的產物。環氧化物是在各種合成中重要的中間產物，這個方法開啓了一扇門，使我們能得到各種不同結構的化合物，在學術上以及工業上均具有廣泛的運用性。在圖六中以環氧化物(R)-glycidol 的合成為例說明，glycidol 在藥界用來合成β-阻斷劑，這是一種用在心臟疾病方面的藥物。許多的化學家都認為夏普勒斯的不對稱環氧化反應是在過去 20 年間於合成的領域中最重要的發現。



圖六 丙烯醇氧化成爲環氧化物(R)-glycidol，氧化劑是第三丁基過氧化氫搭配催化劑 Ti(DET)，真正的催化劑在反應中生成，掌性配位基 DET 是(D)-酒石酸的二乙酯，反應中 Ti 與 DET 配位體，過氧化氫，以及雙鍵化合物接在一起，然後不對稱環氧化才發生。

### 影響與應用

上面討論了三位得獎者開拓性研究的運用，很重要的是我們強調他們的發現與改進對工業界的重要

性，新藥的合成是最重要的運用，但是我們也要注意他們的方法在香料、甘味劑、與殺蟲劑等方面的運用，今年的諾貝爾化學獎顯示了從基礎研究到工業上的運用，有些時候是可以發展得很快的。

由於這三位諾貝爾化學獎得主的研究工作之啓發，全球現在仍有許多研究小組致力於發展其它的不對稱合成方法，他們的發現提供了學術研究工作者許多重要的合成工具，因而導致研究上更快速的精進，不僅在化學上，同時也影響了材料科學、生命科學及藥學的發展，他們的工作使得我們能合成研究上所需的新化合物，更進一步的探索分子世界中尚未發現與尚未能解釋的一些現象。